

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-210.2
	成分名 (一般名)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
	販売名	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同 400 mg/16 mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	膠芽腫に対する化学療法
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	点滴静脈注射 →ベバシズマブとの併用で2週間毎に 125 mg/m ² を 90 分以上かけて投与。 →もしくは抗癩瘤剤使用中の患者ではイリノテカンの用量は最大 340 mg/m ² まで許容 (Friedman, 2009; Vredenburgh, 2007).
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等) 海外では再発膠芽腫に対し本剤単独投与群及び本剤とイリノテカンとの併用群の 2 群による第 II 相試験が実施されているが、国内では本剤単独投与のみ開発を行っている。	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 再発膠芽腫におけるイリノテカン単独での有効性を示すエビデンスは得られていない。また、海外で再発膠芽腫を対象に実施され	

	<p>た第Ⅱ相臨床試験では、本剤単独投与時と本剤とイリノテカンとの併用時の全生存期間はほぼ同等であるが、併用時には骨髄抑制や下痢等の副作用が強く表れている。一般に再発膠芽腫患者のPSは不良で日常活動動作も困難或いは介護を要することを考慮すると、併用によるベネフィットはほぼないものと考えられた。これらのことから、再発膠芽腫に対する本剤とイリノテカンとの併用投与の開発は困難と判断した。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>膠芽腫はあらゆるがんの中でも最も予後の悪い腫瘍の一つであり、日本脳神経外科学会脳腫瘍全国統計委員会の症例登録によれば、本邦の膠芽腫患者の1年生存率は55.1%、2年生存率は22.1%である。</p> <p>初発例に対する標準治療は手術+Temozolomide (TMZ) 併用放射線治療+TMZ 維持療法であるが、PFS (無増悪生存期間) は6.9ヶ月・OS (全生存期間) 中央値は14.6ヶ月である (Stupp et al., NEJM 2005)。本治療後に再発した、「再発膠芽腫」患者のOS中央値は6.2ヶ月と報告されている。</p> <p>膠芽腫の病態は急速な神経症状の悪化であり、再発後麻痺・失語・意識障害などが進行し、脳腫瘍全国統計委員会の症例登録によれば、治療開始時において既にKPS (Karnofsky Performance Status) 40以下の患者が半数を占め、現行での治療を行ってもPSの改善はほとんど見られず、KPS10と考えられる患者の割合が高まるのみとなっている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>2009年、再発膠芽腫に対するベバシズマブ (Bev) 単独あるいはベバシズマブ+イリノテカン (CPT-11) 併用による第Ⅱ相臨床試験</p>

	<p>(BRAIN 試験)の結果が公表された (Friedman et al., JCO 2009、添付文献 1)。 Bev 群・Bev+CPT11 群の PFS-6 はそれぞれ 42.6%・50.3%で、奏効率は 28.2%・37.8%、再発後の OS 中央値は 9.2 ヶ月・8.7 ヶ月と報告された。これまでの薬物療法 (ヒストリカルコントロール) に比べて両群ともに優れた治療成績が示され、Bev 単独でも CPT-11 併用と遜色のない成績であった。安全性では Grade3 以上の有害事象の発現率、Grade3 以上の下痢の発現率が CPT-11 併用で高く、本剤にイリノテカンを併用する臨床的有用性は示されなかった。</p> <p>国内では 2009 年 7 月より TMZ 及び放射線治療歴を有する再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単独投与の第 II 相臨床試験 (JO22506) が実施された。再発膠芽腫に対する PFS-6 は 33.9%、奏効率が 27.6%、投与開始後の OS 中央値は 10.5 ヶ月とベバシズマブ単独投与による日本人での安全性、有効性のデータが確認され、本年度の日本脳神経外科学会総会、米国脳腫瘍学会 (SNO)、欧州癌学会 (ESMO)、日本癌治療学会及び日本脳腫瘍学会で発表されている (成田他 日本脳神経外科学会抄録、添付文献 2)。</p> <p>以上、再発膠芽腫に対する有効な療法は現時点で国内にはないが、本剤単独投与に係る開発は国内外でなされており、本邦でも再発膠芽腫に対してベバシズマブ単独投与での適応追加が認められれば、ベバシズマブイリノテカン併用療法の開発の必要性はないと考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 개국での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州									
	[欧米等 6 개국での承認内容]									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="403 1675 1385 1727">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1727 507 2002">米国</td> <td data-bbox="507 1727 762 1771">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1727 1385 1771">AVASTIN (Genentech, Inc.)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1771 762 2002">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1771 1385 2002"> <ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 アバスタチンは転移性結腸・直腸癌において静注フルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。 ● 非小細胞肺癌 </td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)			米国	販売名 (企業名)	AVASTIN (Genentech, Inc.)		効能・効果
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)										
米国	販売名 (企業名)	AVASTIN (Genentech, Inc.)								
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 アバスタチンは転移性結腸・直腸癌において静注フルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。 ● 非小細胞肺癌 								

			<p>アバスチンは切除不能、局所進行、再発又は転移性非扁平非小細胞肺癌の1次治療において、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用で適応される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>膠芽腫</u> アバスチンは前治療後に増悪した成人膠芽腫患者において、単剤投与で適応される。 膠芽腫におけるアバスチンの有効性は、奏効率の改善に基づいている。アバスチンによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長に関するデータは示されていない（臨床試験（14.4）の項参照）。 ● <u>転移性腎細胞癌</u> アバスチンは転移性腎細胞癌において、インターフェロンαとの併用で適応される。
		<p>用法・用量</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>用法</u> 急速静注又はボラス投与しないこと。点滴静注としてのみ投与すること。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 大きな手術から少なくとも28日間はアバスチン投与を開始しないこと。術創が完全に治癒してからアバスチンを投与すること。 ➤ 初回投与：90分間以上かけて点滴静注すること。 ➤ 2回目以降の投与：初回投与時の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間以上かけて行う。60分間の投与で忍容性が良好であれば、その後の投与は30分間以上かけて行う。 ● <u>推奨用量及び投与スケジュール</u> 病勢進行又は許容できない毒性がみられるまで、アバスチンの投与を継続すること。 <u>転移性結腸・直腸癌</u> 推奨用量は、静注フルオロウラシル含有化学療法との併用による5 mg/kg又は

			<p>10 mg/kg の 2 週間隔投与である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ボーラス IFL 療法との併用時は 5 mg/kg 投与する。 ➤ FOLFOX4 療法との併用時は 10 mg/kg 投与する。 <p><i>非小細胞肺癌</i></p> <p>推奨用量は、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用による 15 mg/kg の 3 週間隔投与である。</p> <p><u>膠芽腫</u></p> <p>推奨用量は 10 mg/kg の 2 週間隔投与である。</p> <p><i>転移性腎細胞癌</i></p> <p>推奨用量はインターフェロン α との併用による 10 mg/kg の 2 週間隔投与である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 投与準備 <p>アバスチンは無菌的に取り扱うこと。投与に際しては、バイアル内に異物の混入あるいは変色がないか確認すること。アバスチンを必要量抜き取り、米国薬局方生理食塩液で希釈し、総量 100 mL とすること。アバスチン製剤は防腐剤を含まないため、バイアルに残存した未使用の溶液は廃棄すること。</p> <p>アバスチンをブドウ糖溶液と同一経路で投与又は混合しないこと。</p> ● 用量調節 <p>用量調節は推奨されない。</p> <p>以下の場合にはアバスチンを中止すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 消化管穿孔（消化管穿孔、消化管内の瘻孔形成、腹腔内膿瘍）、内臓器官の瘻孔形成 [警告（枠囲み）、警告及び使用上の注意（5.1、5.4）の項参照]。 ➤ 医学的処置を必要とする創し開及び創傷治癒合併症 [警告及び使用上の注意（5.2）の項参照]。 ➤ 重篤な出血（医学的な処置を必要と
--	--	--	--

			<p>するなど) [警告 (枠囲み)、警告及び使用上の注意の項参照 (5.3)]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 重度の動脈血栓塞栓症 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.5)]。 ➤ 高血圧性クリーゼ又は高血圧性脳症 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.6)]。 ➤ 可逆性後白質脳症症候群 [警告及び使用上の注意の項 (5.7) 参照]。 ➤ ネフローゼ症候群 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.8)]。 <p>以下の事象が現れた場合は本剤を休薬すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 手術の少なくとも 4 週間前 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.2)]。 ➤ 医学的処置によるコントロールが不良の重度の高血圧 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.6)]。 ➤ 精密検査等を要する中等度～重度の蛋白尿 [警告及び使用上の注意の項参照 (5.8)]。 ➤ 重度のインフュージョンリアクション [警告及び使用上の注意の項参照 (5.9)]。
		備考	
英国	販売名 (企業名)	Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion (F. Hoffmann-La Roche Ltd)	
	効能・効果	承認なし	
	用法・用量	承認なし	
	備考	EU では、非対照の BRAIN 試験等の成績のみでの有用性評価は難しく、再発 GBM 患者を対象にした第 III 相比較試験成績の提出が必要との勧告が CHMP から示されたが、再発 GBM 患者を対象にした比較試験は倫理的に実施できないと回答したため不承認となっている。	
独国	販売名 (企業名)	英国と同じ	
	効能・効果	英国と同じ	
	用法・用量	英国と同じ	

		備考	EUでは、非対照の BRAIN 試験等の成績のみでの有用性評価は難しく、再発 GBM 患者を対象にした第 III 相比較試験成績の提出が必要との勧告が CHMP から示されたが、再発 GBM 患者を対象にした比較試験は倫理的に実施できないと回答したため不承認となっている。しかしながら、施設単位で保険適用下での本剤の使用が認められているとの情報を得ている。
仏国	販売名（企業名）		英国と同じ
	効能・効果		英国と同じ
	用法・用量		英国と同じ
	備考		EUでは、非対照の BRAIN 試験等の成績のみでの有用性評価は難しく、再発 GBM 患者を対象にした第 III 相比較試験成績の提出が必要との勧告が CHMP から示されたが、再発 GBM 患者を対象にした比較試験は倫理的に実施できないと回答したため不承認となっている。しかしながら、フランスでは神経腫瘍学会からの要望に基づき、保険適用下で再発膠芽腫等に対して本剤の使用が認められる。
加国	販売名（企業名）		AVASTIN（F. Hoffmann-La Roche Ltd）
	効能・効果		<ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 <p>アバスタチンは転移性結腸・直腸癌の1次治療においてフルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。</p> <p>これまでアバスタチンは申請効能・効果に対するイリノテカン + 静注 5-FU + leucovorin との併用において有効性及び安全性が確認されている。アバスタチンに静注 5-FU + leucovorin を併用することで、静注 5-FU + leucovorin のみと比較して奏効率の改善、無増悪生存期間及び生存期間の延長がみられている。</p> <p>結腸・直腸癌に対する現在の標準的な治療ガイドラインについて考慮すること。</p> <p>イリノテカン、5-FU 及び leucovorin の更なる情報については、各医薬品の文献</p>

			<p>等を参照すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 局所進行、転移性又は再発非小細胞肺癌 アバスチンは切除不能、進行・転移性又は再発非小細胞肺癌の治療において、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用で適応される。 ● 転移性乳癌 アバスチンは ECOG クラス 0～1 の HER2 陰性転移性乳癌において、パクリタキセルとの併用で適応される。 転移性乳癌におけるアバスチンの有効性は無増悪生存期間の改善に基づいている。現在のところ、乳癌においてはアバスチンによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長に関するデータは示されていない。 ● <u>悪性神経膠腫 (WHO グレード IV) - 膠芽腫</u> <u>アバスチンは前治療後の再発又は進行膠芽腫において、単剤投与で適応される。</u> <u>膠芽腫におけるアバスチンの有効性は奏効率の改善に基づいている。アバスチンによる疾患関連症状の改善又は生存期間の延長に関するデータは示されていない。</u>
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与量の検討 アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。 ● 推奨用量及び用量調節 <u>転移性結腸・直腸癌</u> アバスチンの推奨用量は 5 mg/kg(体重) の 14 日間隔点滴静注投与である。 有害事象によるアバスチンの減量は推奨されていない。必要な場合は、警告及び使用上の注意の項に記載したように、治療を中止又は休薬すること。 <u>局所進行、転移性又は再発非小細胞肺癌</u> アバスチンの推奨用量はカルボプラチ

			<p>ン + パクリタキセルとの併用において 15 mg/kg (体重) の 3 週間隔点滴静注投与である。</p> <p>臨床試験において、アバスチンを 6 サイクルまではカルボプラチン + パクリタキセルと併用し、その後はアバスチン単剤で病勢進行まで投与を継続した。</p> <p><u>転移性乳癌</u></p> <p>転移性乳癌に対するアバスチンの推奨用量は 10 mg/kg (体重) であり、4 週 1 サイクルのうち、第 1 週及び第 3 週に投与する。</p> <p><u>悪性神経膠腫 (WHO グレード IV) - 膠芽腫</u></p> <p><u>アバスチンの推奨用量は 10 mg/kg (体重) の 2 週間隔点滴静注投与である。</u></p> <p><u>アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</u></p> <p><u>用法</u></p> <p>急速静注又はボラス投与しないこと。アバスチンの初回投与は 90 分間以上かけて点滴静注投与すること。初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間以上かけて行う。60 分間の投与で忍容性が良好であれば、その後の投与は 30 分間以上かけて行う。</p> <p>アバスチンはブドウ糖溶液と混合して投与しないこと。アバスチンを 5%ブドウ糖溶液に希釈した際、アバスチンの濃度依存性の分解がみられた。</p> <p>アバスチンと塩化ポリビニル又はポリオレフィンバッグとの間に不適合はなかった。</p> <p>アバスチンの調製は医療の専門家により無菌的に行うこと。アバスチンを必要量抜き取り、投与に必要な量の生理食塩液に希釈する。ベバシズマブ溶液の最終濃度は 1.4~16.5 mL とすること。</p> <p>アバスチン製剤は防腐剤を含まない</p>
--	--	--	---

			め、バイアルに残存した未使用の溶液は廃棄すること。非経口製剤は投与前に粒子状異物や変色がないか肉眼で確認すること。
		備考	
豪国	販売名（企業名）	AVASTIN（F. Hoffmann-La Roche Ltd）	
	効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 転移性結腸・直腸癌 アバスチン（ベバシズマブ）は転移性結腸・直腸癌においてフルオロウラシル含有化学療法との併用で適応される。 ● 局所再発又は転移性乳癌 アバスチン（ベバシズマブ）はアントラサイクリン含有療法が禁忌である転移性乳癌患者の1次療法において、パクリタキセルとの併用で適応される（臨床試験の項参照）。 ● 進行、転移性又は再発非扁平非小細胞肺癌 アバスチン（ベバシズマブ）は切除不能な進行、転移性又は再発非扁平非小細胞肺癌の1次治療において、カルボプラチン + パクリタキセルとの併用で適応される。 ● 進行及び／又は転移性腎細胞癌 アバスチン（ベバシズマブ）は進行及び／又は転移性腎細胞癌において、インターフェロンα-2aとの併用で適応される。 ● <u>グレードIV神経膠腫</u> <u>アバスチン（ベバシズマブ）は化学療法を含む標準治療後に再発又は病勢進行したグレードIVの神経膠腫において、単剤で適応される。</u> 	
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ● 推奨用量 <i>転移性結腸・直腸癌</i> アバスチンの推奨用量は、点滴静注投与として以下の通りである。 1次治療：5 mg/kg（体重）2週間隔投与又は7.5 mg/kg（体重）3週間隔投与 	

			<p>2次治療：10 mg/kg（体重）2週間隔投与又は15 mg/kg（体重）3週間隔投与</p> <p>アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</p> <p><u>局所再発又は転移性乳癌</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注投与又は15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注投与である。</p> <p>アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</p> <p><u>進行、転移性又は再発非扁平非小細胞肺癌</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注投与である。</p> <p>アバスチンは6サイクルまではカルボプラチン + パクリタキセルと併用し、その後はアバスチン単剤で病勢進行するまで投与すること。</p> <p><u>進行及び／又は転移性腎細胞癌</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注投与である。</p> <p>アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</p> <p>アバスチンはインターフェロン α-2a（ROFERON-A®）と併用投与すること。</p> <p>インターフェロン α-2a の推奨用量は9 MIU 週3回投与であるが、9 MIU に対し忍容性がなければ、6 MIU 週3回投与に減量し、更に3 MIU 週3回投与に減量してもよい（臨床試験の項参照）。</p> <p>ROFERON-A の添付文書も参照すること。</p> <p><u>グレードIV神経膠腫</u></p> <p>アバスチンの推奨用量は、10 mg/kg（体重）の2週間隔点滴静注投与または15 mg/kg（体重）の3週間隔点滴静注投与である。</p>
--	--	--	--

			<p><u>アバスチンによる治療は、病勢進行するまで継続することが望ましい。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 減量 有害事象によるアバスチンの減量は推奨されていない。必要な場合は治療を中止又は休薬すること（使用上の注意の項参照）。 ● 特別な用量の指示 小児及び青少年：小児及び青少年に対するアバスチンの安全性及び有効性は確立していない。 高齢者：高齢者において用量調節は必要ではない。 腎障害：腎障害患者におけるアバスチンの安全性及び有効性は確立していない。 肝障害：肝障害患者におけるアバスチンの安全性及び有効性は確立していない。 ● 投与準備 アバスチンの調製は医療の専門家により無菌的に行うこと。アバスチンを必要量抜き取り、投与に必要な量の生理食塩液に希釈する。ペバシズマブ溶液の最終濃度は 1.4～16.5 mL とすること。 アバスチンと塩化ポリビニル又はポリオレフィンバッグとの間に不適合はなかった。 アバスチンはブドウ糖溶液と混合して投与しないこと。 ● 投与方法 アバスチンの初回投与は 90 分間以上かけて点滴静注投与すること。初回投与時の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間以上かけて行う。60 分間の投与で忍容性が良好であれば、その後の投与は 30 分間以上かけて行う。 急速静注又はボース投与しないこと。
欧米等 6 か国での標準		備考	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州

<p>的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ	

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 無作為化比較試験

該当なし

<海外における臨床試験等>

○再発膠芽腫に対するベバシズマブ単独及びベバシズマブ + イリノテカン併用の治療効果の検討（添付文献1）

Friedman HS et al., bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.

放射線療法とテモゾロミドによる治療歴を有する初回再発又は二次再発の膠芽腫（GBM）患者 167 例を対象に、ベバシズマブ（Bev）単独投与群と Bev 及びイリノテカン（CPT-11）の併用投与群からなる無作為化非対照第Ⅱ相試験である。主要評価項目は PFS-6 及び奏効率とし、それぞれの群でヒストリカルコントロールと比較した。Bev の用法・用量は 10 mg/kg の 2 週間隔静脈内投与、CPT-11 の投与量は Enzyme-inducing anti-epileptic drug 非投与例では 125mg/m²、投与例では 340mg/m² の 2 週間隔静脈内投与とした。有効性については、Bev 単独群 (n=85)、Bev+CPT-11 群 (n=82) でそれぞれ、PFS-6 が 42.6%、50.3%、奏効率が 28.2%、37.8% であり、いずれもヒストリカルコントロールに比べて有意に優れた成績が得られた。副次的評価項目である OS 中央値でも Bev 単独群 9.3 カ月、Bev+CPT-11 群 8.8 カ月と良好な成績が得られた。安全性については、Bev 単独群、Bev+CPT-11 群のそれぞれ 46.4% 及び 65.8% において NCI-CTC に基づく Grade3 以上の有害事象が発現した。発現頻度が高かった Grade3 以上の有害事象は、痙攣（Bev 単独群 6.0%、Bev+CPT-11 群 13.9%）、高血圧（8.3%、1.3%）、疲労（3.6%、8.9%）、好中球減少症（1.2%、8.9%）であった。また、Grade3 以上の下痢（イリノテカンの特徴的な有害事象）が、Bev+CPT-11 群で 5.1%（Bev 単独群 1.2%）に発現した。本試験の成績を評価資料としてベバシズマブ単独投与が FDA により再発膠芽腫の効能・効果で承認されている。

5%以上に発現した Grade 3 以上の有害事象

	Bev 単独群 (n=84)		Bev+CPT-11 群 (n=79)	
	n	%	n	%
失語症	3	3.6	6	7.6
錯乱状態	2	2.4	4	5.1
痙攣	5	6.0	11	13.9

深部静脈血栓	2	2.4	5	6.3
下痢	1	1.2	4	5.1
疲労	3	3.6	7	8.9
高血圧	7	8.3	1	1.3
肺炎	1	1.2	4	5.1
錐体路症候群	1	1.2	4	5.1
眠気	1	1.2	4	5.1
低カリウム血	3	3.6	6	7.6
白血球減少症	0	0	5	6.3
リンパ球減少症	2	2.4	6	7.6
好中球減少症	1	1.2	7	8.9

○上記の臨床試験以外の代表的な single arm の試験（添付文献 3）

Vredenburg JJ et al., Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007 Oct 20;25(30):4722-9.

再発膠芽腫を対象に、Bev+CPT-11 併用の有効性について PFS-6 を主要評価項目とする 2 コホートの第 II 相試験により検討した。コホート 1 には 23 例が登録され、Bev 10 mg/kg と CPT-11 の 2 週間隔点滴静脈内投与が行われた。コホート 1 において有効性・安全性が確認されたのち、コホート 2 では 12 例を対象に、Bev 15 mg/kg の 3 週間隔点滴静脈内投与と CPT-11 の 4 週間隔 Day 1、8、22 投与が行われた。コホート 1 及び 2 に登録された 35 例における PFS-6 は 46%、奏効は 57% で、6 ヶ月生存割合は 77% であった。35 例中 11 例（コホート 1：8 例、コホート 2：3 例）が毒性により投与を中止した。コホート 1 の 2 例では Grade 2 の蛋白尿が発現して投与が中止されたが、コホート 2 では Grade 3 の蛋白尿が発現するまで投与中止しなくてもよいとプロトコールが改訂された。4 例（コホート 1：3 例、コホート 2：1 例）で血栓塞栓事象（深部静脈血栓又は肺塞栓）が認められた。疲労により 4 例（コホート 1：1 例、コホート 2：3 例）が同意を撤回し、投与中止に至った。コホート 1 では消化管毒性による減量例はなかったが、コホート 2 の 12 例中 4 例で Grade 3 以上の消化管毒性により減量された。コホート 1 の 1 例で 10 コース目に脳出血がみられ投与中止に至った。[これ以上の安全性情報の記載なし]

投与中止理由別中止例数並びに中止時期

	コホート 1	コホート 2	計	中止時期(週)
病勢進行	10	3	13	6-36
血栓塞栓事象	3	1	4	6-12
治験と無関係な理由で手術を要したため	2	1	3	6-14

Grade 2 の蛋白尿	2	0	2	6、8
Grade 2 の疲労及び同意撤回	1	3	4	6、8
敗血症	1	0	1	8
脳出血	1	0	1	60
下肢潰瘍	0	1	1	8

<日本における臨床試験等>

国内において再発膠芽腫を対象にベバシズマブとイリノテカンを併用した臨床試験は実施されていない。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) (添付文献 4) Wong ET et al, Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Apr;9(4):403-7.

2005-2009 年までの 15 試験・548 症例の再発膠芽腫に対する bevacizumab 療法の meta-analysis を行った。15 試験のうち 8 試験はイリノテカンとの併用、4 試験はイリノテカンを始めとする化学療法との併用(イリノテカンと本剤のみの併用例やイリノテカンと他の化学療法剤と本剤の多剤併用例を含む)による試験であり、ベバシズマブ単独による成績は 2 試験であった。PFS-6 および 6 ヶ月生存割合はそれぞれ 45%・76%で、治療後の OS 中央値は 9.3 ヶ月、腫瘍縮小効果は、CR が 6%、PR が 49%、SD が 29%であった。[本論文では安全性については検討されていない。]

2) (添付文献 5) Xu T et al. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. BMC Cancer. 2010 Jun 2;10:252.

1976 から 2008 年までの論文から悪性神経膠腫に対する 741 コホート(治療群)のの治療成績を解析した。そのうち再発悪性神経膠腫 (282 コホート) における OS 中央値は 10.96 ± 8.4 ヶ月、奏効率は $18.9\% \pm 20.5$ であった。再発悪性神経膠腫に対する Bev+CPT-11 による治療効果を従来の化学療法による治療効果と比較した結果、奏効率(従来の化学療法 186 コホート、Bev+CPT-11 療法 10 コホート)、OS 中央値(従来の化学療法 250 コホート、Bev+CPT-11 療法 11 コホート)ともに有益であった ($P=0.00002$ 、 $P=0.024$)。Bev+CPT-11 療法では出血、血栓塞栓事象(例:血栓性血小板減少性紫斑病、深部静脈血栓、肺塞栓、心筋梗塞)及び消化管毒性(例:下痢、消化管穿孔)が最高頻度に報告されていた。その他の副作用としては腎障害(蛋白尿、血尿)、疲労及び好中球減少があった。

3) (添付文献 6) Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. Clin Med Insights Oncol. 2011;5:117-29.

これまでのベバシズマブ単独投与及びイリノテカンを中心とした化学療法との併用の臨床試験データをまとめ、再発膠芽腫に対するベバシズマブの治療成績・安全性を検討した総説。ベバシズマブは FDA で唯一膠芽腫に認められている血管新生阻害薬であり、安全性・有効性が認められていると結論している。イリノテカンとの併用については、毒性が高くなること、イリノテカン単独での効果が明確でないこと、併用による有効性の改善が不明確なことから理に適っているとは言えず、さらに適切な本剤との併用薬の検索が行われている、との記述がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

新臨床腫瘍学(改訂第2版)のPractice of Oncology/中枢神経系腫瘍の項にベバシズマブ及びイリノテカンに関する記載はない。

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (9th) には、Practice of Oncology/Neoplasms of the Central Nervous System/Grade IV Glioblastoma の Targeted Therapies の項に、著明な腫瘍縮小効果と PFS 延長が得られた治療法としてベバシズマブ±イリノテカンが取り上げられ、米国で実施された第 II 相臨床試験 (BRAIN 試験) の成績とベバシズマブ単独投与が FDA から再発膠芽腫に対して accelerated approval を取得していることが紹介されている。

<日本における教科書等>

1) 脳腫瘍取扱い規約第3版(日本脳神経外科学会・日本病理学会)金原出版 2010 悪性神経膠腫に対する再発時の投与プロトコール ページ 242

TMZ 初回治療中の再発に対しては ACNU・TMZ の記載とともに、分子標的薬が選択肢とされ、国内では保健適応が無いがベバシズマブの第 II 相試験の報告があることが記載されている。イリノテカンとの併用に関する記載はない。

2) がん診療レジデントマニュアル第5版(国立がん研究センター内科レジデント編、医学書院)

放射線併用 TMZ 療法後に再発した膠芽腫に対する本剤の有用性が報告されていることから、再発例に対してベバシズマブ単剤が信頼度★★(RCTの結果には基づいていないが、ほぼ一般治療として推奨されるコンセンサスが得られている)として記載されている。イリノテカンとの併用に関する記載はない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers 2011 Ver.2 page 46 (BRAIN-D)

再発膠芽腫 (Glioblastoma)・悪性神経膠腫 (anaplastic gliomas)に対する治療としてベバシズマブ、ベバシズマブ+chemotherapy (イリノテカン、

BCNU、TMZ) の記載がある。再発膠芽腫に対する薬物療法として記載されている薬剤は、国内で承認されている TMZ、ニトロソウレア (ACNU)、PCZ、VCR のほかに、国内未承認のイリノテカン、CCNU、プラチナ製剤、エトポシドが記載されている。

High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v190-v193, 2010.

悪性神経膠腫の再発症例 (recurrent disease) に対して、標準的な治療がないため臨床試験での治療が最善であり、高い画像上の腫瘍縮小効果とステロイド削減効果が観察される治療法としてベバシズマブ (±イリノテカン) の記載がある (Levels of Evidence: III、Grade of Recommendation: C)。

ASCO Guidelinesには、悪性神経膠腫に関するガイドラインはない。

米国National Cancer Institute Physician Data Queryには、脳腫瘍の項にベバシズマブ及びイリノテカンに関する記載がない。

Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. page e129 (3.6 Systemic Therapy)

再発膠芽腫の全身治療として臨床試験への参加が推奨されているが、臨床試験へ参加できなかった場合 TMZ rechallenge とともにベバシズマブ (抗血管新生療法) が Grade of recommendation: B で推奨されている。ベバシズマブの臨床試験成績の記載にイリノテカンとの併用による臨床試験成績が紹介されている。

<日本におけるガイドライン等>

現在、2012年半ばの出版を目指し日本臨床腫瘍学会・日本脳神経外科学会・日本脳神経外科学会が作成中の脳腫瘍診療ガイドラインにおいても、神経膠腫の再発時の治療薬の1つとして本剤が記載される予定と第49回日本癌治療学会学術集会で説明されているが、イリノテカンと本剤の併用療法については記載の予定はない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

再発膠芽腫

日本臨床腫瘍学会からの要望効能・効果は「再発・再燃神経膠芽腫」であり、疾患名として膠芽腫が一般的であることから再発膠芽腫と記載した。

<要望用法・用量について>

通常、成人にはベバシズマブとして1回 10mg /kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

日本臨床腫瘍学会からの要望用法・用量は、「2週間毎 10mg/kg の点滴静脈注射単剤もしくはイリノテカンとの併用」であるが、以下の理由からベバシズマブ単剤での用法・用量が妥当と考える。

再発膠芽腫に対する海外第II相臨床試験（BRAIN 試験）の結果、Bev 群・Bev+CPT11 の PFS-6 はそれぞれ 42.6%・50.3%で、奏効率は 28.2%・37.8%、再発後の生存期間中央値は 9.2 ヶ月・8.7 ヶ月と報告された。これまでの薬物療法に比べて優れた治療成績が示され、Bev 単独でも CPT-11 併用と遜色のない成績が得られている。また、CPT-11 併用では Bev 単独と比べて骨髄抑制や下痢等の毒性が高くなることから、CPT-11 併用の必要性は必ずしも高くないと考えられた。これを元に米国でベバシズマブ単独投与が再発膠芽腫に対して FDA により承認された。国内治験（JO22506 試験）試験でも、ベバシズマブ単剤の同じ投与量により試験が行われ、有効性及び安全性が確認されている。

<臨床的位置づけについて>

II-210-1 に記載したように、海外第II相臨床試験（BRAIN 試験）及び国内治験（JO22506 試験）の結果、ベバシズマブ単独投与は奏効率、PFS-6、OS のいずれをとっても既承認薬に比べて優れ、TMZ や ACNU で問題となる骨髄抑制も少なく、再発膠芽腫における使用価値は極めて高いと考えられる。イリノテカンとの併用では、奏効率、PFS-6 が若干ベバシズマブ単独投与を上回るものの、OS 中央値は単独投与と変わらず、Grade 3 以上の有害事象の発現率がベバシズマブ単独投与の 46%に対して 65%と高く、Grade 3 の下痢や TMZ や ACNU と同様に強い骨髄抑制も報告されている。イリノテカン単剤での再発膠芽腫に対する有効性も明確でないことから、ベバシズマブにイリノテカン併用することの臨床的位置づけは、ベバシズマブ単独投与に比べ高くないと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

添付する参考文献は以下の通り

(1) Friedman HS et al., Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4733-40.

(2) 成田善孝他 再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単独投与試験（第II相臨床試験）日本脳神経外科学会抄録 2011

(3) Vredenburgh JJ et al., Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007 Oct 20;25(30):4722-9.

(4) Wong ET et al, Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw. 2011 Apr;9(4):403-7.

(5) Xu T et al. Effects of bevacizumab plus irinotecan on response and survival in patients with recurrent malignant glioma: a systematic review and survival-gain analysis. BMC Cancer. 2010 Jun 2;10:252.

(6) Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. Clin Med Insights Oncol. 2011;5:117-29.